

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-273330  
(P2000-273330A)

(43) 公開日 平成12年10月3日 (2000.10.3)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
C 0 9 B 23/00		C 0 9 B 23/00	L 2 G 0 4 5
A 6 1 K 49/00		A 6 1 K 49/00	A 2 H 0 2 3
B 4 1 M 5/26		C 0 7 D 498/04	1 0 1 2 H 0 6 8
C 0 7 D 498/04	1 0 1	519/00	2 H 1 1 1
519/00		G 0 1 N 33/533	4 C 0 7 2
審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 19 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-79493

(22) 出願日 平成11年3月24日 (1999.3.24)

(71) 出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社  
神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 西垣 純爾

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真  
フイルム株式会社足柄研究所内

(72) 発明者 小林 克

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真  
フイルム株式会社足柄研究所内

(74) 代理人 100096219

弁理士 今村 正純 (外2名)

最終頁に続く

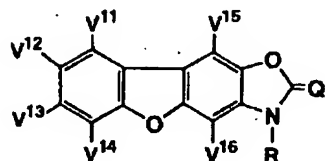
(54) 【発明の名称】 新規メチン色素

(57) 【要約】

【課題】 安価なヘリウム-ネオンレーザー光源などを用いて効率的に励起でき、かつ蛍光強度が従来の色素よりも強いメチン色素を提供する。

【解決手段】 下記一般式(1)：

【化1】



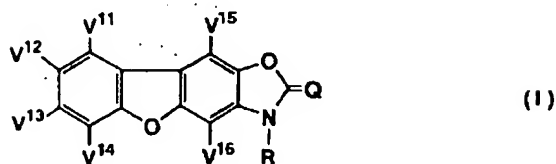
(1)

(式中、Rは置換若しくは無置換のアルキル基又は置換若しくは無置換のアリール基を示し；Qはメチン基又はポリメチン基を示し、該メチン基又はポリメチン基は置換又は無置換のヘテロ環基及び置換又は無置換のアリール基からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有しており；V11、V12、V13、V14、V15、及びV16はそれぞれ独立に水素原子又は1価の置換基を示す)で表わされるメチン色素。

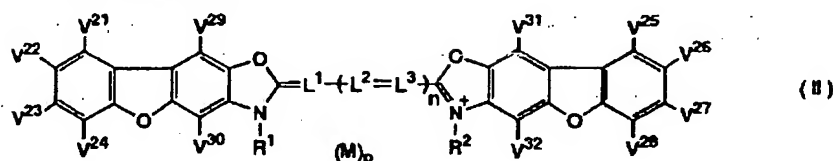
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)：

【化1】

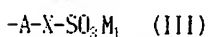


(式中、Rは置換若しくは無置換のアルキル基又は置換若しくは無置換のアリール基を示し；Qはメチン基又はポリメチン基を示し、該メチン基又はポリメチン基は置換又は無置換のヘテロ環基及び置換又は無置換のアリール基からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有しており；V11、V12、V13、V14、V15、及びV16はそれぞれ独立に水素原子又は1価の置換基を示す)で表わさ

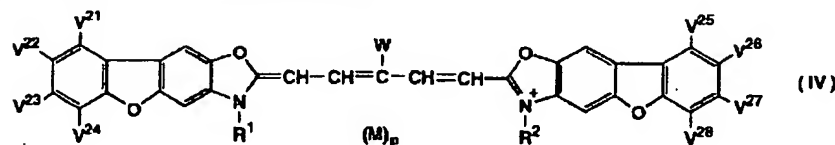


(式中、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、及びL<sup>3</sup>は置換又は無置換のメチン基を示し；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に置換若しくは無置換のアルキル基又は置換若しくは無置換のアリール基を示し；V21、V22、V23、V24、V25、V26、V27、V28、V29、V30、V31、及びV32はそれぞれ独立に水素原子又は1価の置換基を示し；nは0から4の整数を示し；(M)<sub>p</sub>は分子の電荷を中和するのに必要な個数の対イオンを示す)で表わされるメチン色素。

【請求項5】 V21、V22、V23、V24、V25、V26、V27、V28、V29、V30、V31、及びV32のうち少なくとも一つが下記一般式(III)：



(式中、A及びXはそれぞれ独立に2価の連結基又は単結



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に置換若しくは無置換のアルキル基又は置換若しくは無置換のアリール基を示し；V21、V22、V23、V24、V25、V26、V27、及びV28はそれぞれ独立に水素原子又は1価の置換基を示し；Wは置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロ環基、又は置換アミノ基を示し；(M)<sub>p</sub>は分子の電荷を中和するのに必要な個数の対イオンを示す)で表わされるメチン色素。

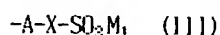
【請求項9】 請求項1ないし8のいずれか1項に記載のメチン色素で蛍光標識された物質。

【発明の詳細な説明】

【0001】

れるメチン色素。

【請求項2】 V11、V12、V13、V14、V15、及びV16のうち少なくとも一つが下記一般式(III)：



(式中、A及びXはそれぞれ独立に2価の連結基又は単結合を示し；M<sub>1</sub>は水素原子又は1価のカチオンを示す)で表わされる基である請求項1に記載のメチン色素。

【請求項3】 Aが少なくとも1個のヘテロ原子を含む2価の連結基又は単結合であり、Xが置換若しくは無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン基、置換若しくは無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>ポリエーテル基、又は置換若しくは無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>ポリアミノアルキル基である請求項2に記載のメチン色素。

【請求項4】 下記一般式(II)：

【化2】

合を示し；M<sub>1</sub>は水素原子又は1価のカチオンを示す)で表わされる基である請求項4に記載のメチン色素。

【請求項6】 V29、V30、V31、及びV32が水素原子である請求項4又は5に記載のメチン色素。

【請求項7】 Aが少なくとも1個のヘテロ原子を含む2価の連結基又は単結合であり、Xが置換若しくは無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン基、置換若しくは無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>ポリエーテル基、又は置換若しくは無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>ポリアミノアルキル基である請求項5又は6に記載のメチン色素。

【請求項8】 下記一般式(IV)：

【化3】

【発明の属する技術分野】本発明は、着色剤、光吸収剤、光ディスク用色素、ハロゲン化銀写真や電子写真の分光増感色素、又は診断用マーカー等として有用な新規メチン色素に関するものである。

【0002】

【従来の技術】可視域の光を吸収する化合物はその吸収した光の波長に応じて様々な色を呈する。これらの化合物は色素又は染料と呼ばれ、各種材料の着色に用いられるほか、より高度な利用方法として高密度情報記録材料である光ディスク材料用色素、画像情報記録材料であるハロゲン化銀写真や電子写真の分光増感色素、又はフィルター色素などに用いられている。また、近年では、近

赤外域ないし赤外域の光を吸収する化合物がプラズマディスプレイ用フィルター等に应用されつつある。これらの応用例は、いずれも色素の吸収特性を利用したものであるが、最近では、色素の発光特性(蛍光性又はりん光性)も積極的に利用され始めている。

【0003】例えば、抗体、タンパク質、ペプチド、酵素基質、ホルモン、リンフォカイン、代謝産物、レセプター、抗原、ハプテン、レクチン、アビジン、ストレプトアビジン、トキシン、炭水化物、多糖類、核酸、デオキシ核酸、誘導核酸、誘導デオキシ核酸、DNAフラグメント、RNAフラグメント、誘導DNAフラグメント、誘導RNAフラグメント、天然薬物、ウイルス粒子、バクテリア粒子、ウイルス成分、イースト成分、血液細胞、血液細胞成分、バクテリア、バクテリア成分、天然又は合成脂質、合成薬物、毒薬、環境汚染物質、重合体、重合体粒子、ガラス粒子、プラスチック粒子、重合体膜等を含む物質上に蛍光性色素を共有結合、イオン結合、水素結合等により結合して標識する医療診断技術が近年重要になってきている。

【0004】もっとも、診断用途に適した良好な発光特性を有する色素構造は非常に限定されている。良好な発光特性を有する色素としては、例えば、米国特許第5486616号明細書、特開平2-191674号公報、同5-287209号公報、同5-287266号公報、同8-47400号公報、同9-127115号公報、同7-145148号公報、同6-222059号公報に記載されたシアニン色素、Journal of Fluorescence, 5, 231ページ(1995年)に記載されたバルビツール酸オキシノール、特開平5-194942号公報に記載されたフタロシアニン

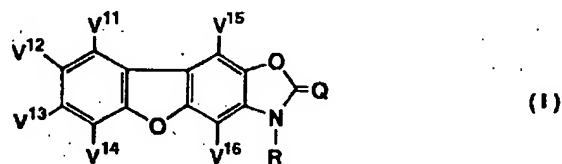
類等が知られている。しかしながら、これらの色素は未だ十分な蛍光強度を有しておらず、更に蛍光の強い色素が求められている。

【0005】

【課題を解決するための手段及び課題を解決するための手段】本発明の課題は、診断用途に適した優れた蛍光強度を有する蛍光色素を提供することにある。本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行い、下記の一般式で表されるメチン色素が優れた蛍光強度を有することを見出し、本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は、下記一般式(I)：

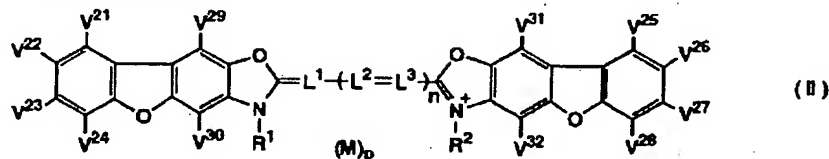
【化4】



(式中、Rは置換若しくは無置換のアルキル基又は置換若しくは無置換のアリール基を示し；Qはメチン基又はポリメチン基を示し、該メチン基又は該ポリメチン基は置換又は無置換のヘテロ環基及び置換又は無置換のアリール基からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有しており；V11、V12、V13、V14、V15、及びV16はそれぞれ独立に水素原子又は1価の置換基を示す)で表わされるメチン色素を提供するものである。

【0007】別の観点からは、本発明により、下記一般式(II)：

【化5】



(式中、L1、L2、及びL3は置換又は無置換のメチン基を示し；R1及びR2はそれぞれ独立に置換若しくは無置換のアルキル基又は置換若しくは無置換のアリール基を示し；V21、V22、V23、V24、V25、V26、V27、V28、V29、V30、V31、及びV32はそれぞれ独立に水素原子又は1価の置換基を示し；nは0から4の整数を示し；(M)pは分子の電荷を中和するのに必要な個数の対イオンを示す)で表わされるメチン色素が提供される。

【0008】上記式(I)で表わされるメチン色素の好ましい態様として、上記V11、V12、V13、V14、V15、及びV16のうちの少なくとも一つが下記一般式(III)で表わされる基であるメチン色素が提供される。また、上記式(I)で表わされるメチン色素の好ましい態様として、V21、V22、V23、V24、V25、V26、V27、V28、V29、V30、V31、及びV32のうちの少なくとも一つが下記一般式(III)で表わされる基であるメチン色素が提供される。

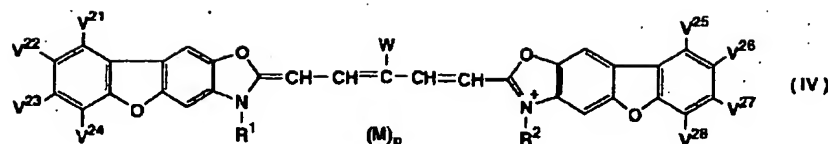
-A-X-SO<sub>3</sub>M<sub>1</sub> (III)

(式中、A及びXはそれぞれ独立に2価の連結基又は単結合を示し；M<sub>1</sub>は水素原子又は1価のカチオンを示す)

【0009】これらのうち、Aが少なくとも1個のヘテロ原子を含む2価の連結基又は単結合であり、Xが置換若しくは無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキレン基、置換若しくは無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>ポリエーテル基、又は置換若しくは無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>ポリアミノアルキル基である式(I)又は式(II)のメチン色素はさらに好ましい態様である。また、式(I)で表わされるメチン色素において、V29、V30、V31、V32が水素原子である上記メチン色素も好ましい態様である。

【0010】上記式(II)で表わされるメチン色素の別の好ましい態様として、下記一般式(IV)：

【化6】



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に置換若しくは無置換のアルキル基又は置換若しくは無置換のアリール基を示し； $V^{21}$ 、 $V^{22}$ 、 $V^{23}$ 、 $V^{24}$ 、 $V^{25}$ 、 $V^{26}$ 、 $V^{27}$ 、及び  $V^{28}$  はそれぞれ独立に水素原子又は1価の置換基を示し； $W$  は置換又は無置換のアリール基、置換又は無置換のヘテロ環基、又は置換アミノ基を示し； $(M)_p$  は分子の電荷を中和するのに必要な個数の対イオンを示す) で表わされるメチン色素も提供される。

【0011】さらに別の観点からは、上記式(I)、式(II)、又は式(IV)で表わされるメチン色素の製造方法；上記式(I)、式(II)、又は式(IV)で表わされるメチン色素を含む蛍光標識試薬；上記式(I)、式(II)、又は式(IV)で表わされるメチン色素を有効成分として含む診断用医薬；蛍光標識試薬の製造のための上記式(I)、式(II)、又は式(IV)で表わされるメチン色素の使用；物質を蛍光標識する方法であって、上記式(I)、式(II)、又は式(IV)で表わされるメチン色素と標識すべき物質とを反応させる工程を含む方法；上記式(I)、式(II)、又は式(IV)で表わされるメチン色素で標識された物質；上記式(I)、式(II)、又は式(IV)で表わされるメチン色素で標識された物質を蛍光分析する方法が提供される。

#### 【0012】

【発明の実施の形態】式(I)、式(II)、及び式(IV)で表わされる本発明のメチン色素は、ジベンゾフラニルオキサゾール骨格を有することを特徴としている。上記式(I)、式(II)、及び式(IV)における置換基の意味、及び本明細書で用いられる用語の意味は以下のとおりである。

【0013】アルキル基及びアルキル部分を含む置換基(例えばアルコキシ基など)におけるアルキル部分としては、 $C_1$ - $C_{20}$ アルキル基、好ましくは $C_1$ - $C_{12}$ アルキル基、より好ましくは $C_1$ - $C_8$ アルキル基、さらに好ましくは $C_1$ - $C_6$ アルキル基、特に好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル基を用いることができる。 $C_1$ - $C_6$ アルキル基としては、例えば、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよい。例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基、イソブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、 $n$ -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 $n$ -ヘキシル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。

【0014】アリール基としては、単環式又は縮合多環式の芳香族基を用いることができ、例えば、単環式ないし4環式の芳香族基、好ましくは単環式ないし3環式の芳香族基、より好ましくは単環式又は2環式の芳香族基

を用いることができる。アリール基の炭素数は6~20個、好ましくは6~16個、より好ましくは6~12個、さらに好ましくは6~10個である。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、アンスリル基、フェナンスリル基などが好ましい。アリール基は環上の任意の位置で結合することができる。

【0015】ヘテロ環基としては、窒素原子、酸素原子、イオウ原子などのヘテロ原子を1個又は2個以上含む単環式ないし4環式のヘテロ環基、好ましくは単環式ないし3環式のヘテロ環基、より好ましくは単環式又は2環式のヘテロ環基を用いることができる。2個以上のヘテロ原子を含む場合には、それらは同一でも異なってもよい。ヘテロ環は飽和、部分飽和、又は芳香環であってもよい。ヘテロ環基は環上の任意の位置で結合することができる。

【0016】ヘテロ環基として、例えば、チエニル基、チアンスレニル基、フリル基、ピラニル基、イソベンゾフラニル基、クロメニル基、キサントニル基、フェノキサチニル基、2H-ピロリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリジニル基、イソインドリル基、3H-インドリル基、インドリル基、1H-インダゾリル基、プリニル基、キノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル貴意、4aH-カルバゾリル基、カルバゾリル基、 $\beta$ -カルボリニル基、フェナンスリジニル基、アクリジニル基、ペリミジニル基、フェナンソロリニル基、フェナジニル基、フェナルサジニル基、フェノチアジニル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、イソクロマニル基、クロマニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ビベリジニル基、ビベラジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、キヌクリジニル基、モルホリニル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

【0017】本明細書において、ある官能基について「置換又は無置換」という場合には、その官能基が1又は2個以上の置換基を有していてもよいことを意味する。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。置換基の存在位置は限定されず、置換可能な任意の部位に存在することができる。置換基の種類は特に限定されないが、例えば、 $C_1$ - $C_{20}$ アルキル基、 $C_2$ - $C_{20}$ アルケニル基、 $C_2$ - $C_{20}$ アルキニル基、 $C_6$

-C<sub>20</sub>アリール基、ヘテロ環基、ハロゲン原子(本明細書においてハロゲン原子という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい)、ヒドロキシ基、オキシ基、アミノ基、アンモニウム基、イミノ基、メルカプト基、チオキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、リン酸基、スルホ基、ヒドラジノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>ウレイド基、C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>イミド基、イソチオシアナート基、イソシアナート基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルチオ基、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリールオキシ基、ヘテロ環オキシ基、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリールチオ基、ヘテロ環チオ基、C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>アラルキル基、ヘテロ環アルキル基、C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>アラルキルオキシ基、ヘテロ環アルキルオキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリールオキシカルボニル基、ヘテロ環オキシカルボニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリールカルボニル基、ヘテロ環カルボニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルボニルオキシ基、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリールカルボニルオキシ基、ヘテロ環カルボニルオキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>スルホニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>スルフィニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>スルホニルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>カルバモイル基、又はC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>スルファモイル基などを挙げるができる。

【0018】さらに、上記に例示した置換基は、さらに1又は2個以上の他の置換基で置換されていてもよい。このような例として、例えば、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基、モノ若しくはジC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルアミノ基、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルカルボニル基、ハロゲン化C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリール基、ヒドロキシC<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリール基、モノ又はジC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルカルバモイル基などを挙げるができる。もっとも、上記に説明した置換基は例示のためのものであり、これらに限定されることはない。

【0019】上記式(I)において、Qはメチン基又はポリメチン基を示し、該メチン基又は該ポリメチン基は置換又は無置換のヘテロ環基及び置換又は無置換のアリール基からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有する。好ましくは、Qはメチン色素の部分構造からなるメチン基又はポリメチン基を示す。例えば、シアニン色素を例に挙げれば、好ましいQは、シアニン色素のメチン構造の一部又は全部と一方の環構造とを含む部分構造からなる。

【0020】メチン色素としては、好ましくは、シアニン色素、メロシアニン色素、ロダシアニン色素、三核メロシアニン色素、アロポーラー色素、ヘミシアニン色素、スチリル色素などを挙げるができる。これらの色素の詳細についてはエフ・エム・ハーマー(F. M. Harmer)著「ヘテロサイクリック・コンパウンズ-シアニンダイズ・アンド・リレイテッド・コンパウンズ(Heterocyclic Compounds-Cyanine Dyes and Related Compounds)」、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(John Wiley and Sons)社-ニューヨーク、ロンドン、1964年刊、デ

ィー・エム・スターマー(D. M. Sturmer)著「ヘテロサイクリック・コンパウンズ-スペシャル・トピックス・イン・ヘテロサイクリック・ケミストリー(Heterocyclic Compounds-Special Topics in Heterocyclic Chemistry)」、第18章、第14節、482-515頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(John Wiley and Sons)社-ニューヨーク、ロンドン、1977年刊等に記載されている。また、シアニン色素、メロシアニン色素、ロダシアニン色素としては、米国特許第5,340,694号明細書の第21及び22頁に記載された式(XI)、式(XII)、及び式(XIII)で表わされる色素が好ましい。

【0021】VI<sup>1</sup>、VI<sup>2</sup>、VI<sup>3</sup>、VI<sup>4</sup>、VI<sup>5</sup>、及びVI<sup>6</sup>が示す1価の置換基の種類は特に限定されず、これらは同一でも異なってもよい。1価の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、リン酸基、スルホ基、ヒドロキシ基、アミノ基、イソチオシアナート基、イソシアナート基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基など)、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリールオキシ基(例えば、フェノキシ基、ナフトキシ基など)、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など)、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリールオキシカルボニル基(例えば、フェノキシカルボニル基など)、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルボニル基(例えば、アセチル基、ヒバロイル基など)、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ基など)、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールカルボニルオキシ基(ベンゾイルオキシ基など)、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>スルホニル基(例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>スルフィニル基(例えば、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基、ベンゼンスルフィニル基など) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>スルホニルアミノ基(例えば、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>カルバモイル基(例えば、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、モリホリノカルバモイル基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アミノ基(例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ベンジルアミノ基、アニリノ基、ジフェニルアミノ基など)、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>スルファモイル基(例えば、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、ピペリジノスルファモイル基など)、アンモニウム基、C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>アンモニウム基(例えば、トリメチルアンモニウム基、トリエチルアンモニウム基など)、ヒドラジノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>ヒドラジノ基(例えば、トリメチルヒドラジノ基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>ウレイド基(例えば、ウレイド基、N,N-ジメチルウレイド基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>イミド基(例えば、スクシンイミド基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルチオ基(例えば、メチルチオ基、エチルチオ基)、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリールチオ基(例えば、フェニルチオ基、ナフトルチオ基など)、ヘテロ環チオ基(例えば、2-ピリジルチオ基など)、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>ヘテ

ロ環基(例えば、ビリジル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、2-ピラジル基など)、 $C_2-C_{10}$ 不飽和炭化水素基(例えば、ビニル基、エチニル基、1-シクロヘキセニル基、ベンジリジニル基、ベンジリジニル基など)、 $C_6-C_{20}$ アリール基(例えば、フェニル基、ナフチル基など)、 $C_1-C_{20}$ アルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基など)などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

【0022】また、上記に説明した $V^{11}$ 、 $V^{12}$ 、 $V^{13}$ 、 $V^{14}$ 、 $V^{15}$ 、及び $V^{16}$ が示す1個の置換基は、さらに上記に例示した置換基群から選ばれる置換基を1個又は2個以上有していてもよい。このような置換基として、例えば、*p*-メチルフェニルチオ基、*p*-クロロフェニルチオ基、5-メチルピリジル基、4-スルホフェニル基、2,5-ジスルホフェニル基、4-カルボキシフェニル基、スルホプロピル基、スルホブチルオキシ基、カルボキシブチルオキシカルボニル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

【0023】 $V^{11}$ 、 $V^{12}$ 、 $V^{13}$ 、 $V^{14}$ 、 $V^{15}$ 、及び $V^{16}$ は、上述の置換基のほか、式(I)で表わされるメチン色素をタンパク質、核酸、DNA、薬物、トキシシ、血液細胞、微生物物質、粒子、プラスチック、ガラス表面材、重合体膜などの物質上に共有結合、イオン結合、水素結合等の手段により結合するための反応性置換基であってもよい。このような反応性置換基として、例えば、サクシンイミジルエステル基、ハロゲン置換トリアジニル基、ハロゲン置換ピリミジニル基、スルホニルハライド基、 $\alpha$ -ハロアセチル基、マレイミジル基、アジリジニル基等を挙げることができる。このような反応性置換基を用いることにより、上記の物質を式(I)で表わされるメチン色素で標識することができる。したがって、式(I)で表わされるメチン色素を蛍光標識として用いる場合には、 $V^{11}$ 、 $V^{12}$ 、 $V^{13}$ 、 $V^{14}$ 、 $V^{15}$ 、及び $V^{16}$ のうちの少なくとも一つが上記反応性置換基であることが好ましい。

【0024】 $V^{11}$ 、 $V^{12}$ 、 $V^{13}$ 、 $V^{14}$ 、 $V^{15}$ 、及び $V^{16}$ としては、リン酸基、カルボキシル基、スルホ基、アルキル基、アルコキシ基、置換アミノ基、イソチオシアナート基、イソシアナート基、サクシンイミジルエステル基、ハロゲン置換トリアジニル基、ハロゲン置換ピリミジニル基、スルホニルハライド基、 $\alpha$ -ハロアセチル基、マレイミジル基、アジリジニル基が好ましく、さらに好ましくはスルホ基、アルキル基、アルコキシ基、置換アミノ基、イソチオシアナート基、サクシンイミジルエステル基、スルホニルハライド基、 $\alpha$ -ハロアセチル基、マレイミジル基である。

【0025】また、 $V^{11}$ 、 $V^{12}$ 、 $V^{13}$ 、 $V^{14}$ 、 $V^{15}$ 、及び $V^{16}$ のうち少なくとも一つが上記式(III):  $-A-X-SO_3M_1$  で表わされる基又はスルホン酸基であることも好ましい。A及びXはそれぞれ独立に2個の連結基又は単結合を示すが、Aとしては、例えば、メチレン基、酸素原子、硫黄

原子、 $-NR'$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR'$ 、 $-CONR'CO-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-NR'SO_2-$ 、 $-NR'CONR'$ 、 $-NR'COO-$ 、 $-NR'CSNR'$ 、 $-NR'CSO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-OSO_2O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N$ 、 $R'$ 、又は $-SO-$ ( $R'$ 及び $R''$ はそれぞれ独立に置換若しくは無置換 $C_1-C_{20}$ アルキル基又は置換若しくは無置換 $C_2-C_{20}$ アリール基を示す)が好ましく、さらに好ましくは酸素原子、 $-NR'$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR'$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-NR'SO_2-$ 、 $-NR'CSNR'$ 、 $-NR'CSO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OSO_2-$ であり、特に好ましくは酸素原子、 $-NR'$ 、 $-CO-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OSO_2-$ である。 $R'$ 及び $R''$ としては $C_1-C_{15}$ アルキル基が好ましく、 $C_1-C_6$ アルキル基がより好ましい。Xはスルホン酸基又はその塩とAとを結合する単結合又は2個の連結基であり、例えば、置換若しくは無置換の $C_1-C_{20}$ アルキレン基、置換若しくは無置換の $C_1-C_{20}$ ポリエーテル基、又は置換若しくは無置換の $C_1-C_{20}$ ポリアミノアルキル基などが好ましい。A又はXには、上記 $V^{11}$ から $V^{16}$ で例示した置換基が1個又は2個以上置換していてもよい。M<sup>1</sup>は水素原子又は1価のカチオンを示す。カチオンとしては、下記に説明する(M)<sub>p</sub>におけるカチオンを用いることができる。

【0026】一般式(I)中、Rが示すアルキル基としては $C_1-C_{20}$ アルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル、シクロヘキシルなどを好適に用いることができる。アルキル基は任意の位置に $V^{11}$ 、 $V^{12}$ 、 $V^{13}$ 、 $V^{14}$ 、 $V^{15}$ 及び $V^{16}$ で例示した置換基を1個又は2個以上有していてもよい。Rが示すアリール基としては $C_6-C_{20}$ のアリール基が好ましく、例えば、フェニル基、ナフチル基などを好適に用いることができる。アリール基は環上の任意の位置に $V^{11}$ 、 $V^{12}$ 、 $V^{13}$ 、 $V^{14}$ 、 $V^{15}$ 及び $V^{16}$ で例示した置換基を有していてもよい。

【0027】Rとしては、スルホ基、リン酸基、カルボキシル基、イソチオシアナート基、サクシンイミジルエステル基、スルホニルハライド基、 $\alpha$ -ハロアセチル基、及びマレイミジル基からなる群から選ばれる置換基が1個又は2個以上置換した $C_2-C_{10}$ アルキル基、又はスルホ基、リン酸基、カルボキシル基、イソチオシアナート基、サクシンイミジルエステル基、スルホニルハライド基、 $\alpha$ -ハロアセチル基、及びマレイミジル基からなる群から選ばれる置換基が1個又は2個以上置換した $C_6-C_{20}$ アリール基が好ましく、さらに好ましくはスルホ基、カルボキシル基、イソチオシアナート基、及びサクシンイミジルエステル基からなる群から選ばれる置換基が1個又は2個以上、好ましくは1個置換した $C_2-C_6$ アルキル基、又はスルホ基、カルボキシル基、イソチオシアナート基、サクシンイミジルエステル基、スルホニルハライド基、 $\alpha$ -ハロアセチル基、及びマレイミジル基からなる群から選ばれる置換基が1個又は2個以上、好ましくは1個置換した $C_6-C_{20}$ アリール基である。

【0028】一般式(II)において、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $L^3$ はそれぞれ独立に置換又は無置換のメチン基を表わす。置換



基としては、例えば、置換若しくは無置換の $C_1-C_{15}$ アルキル基、好ましくは $C_1-C_{10}$ アルキル基、特に好ましくは $C_1-C_6$ アルキル基(例えば、メチル基、エチル基、カルボキシエチル基など)、置換若しくは無置換の $C_6-C_{20}$ アリール基(置換基の炭素原子数を含む)、好ましくは $C_6-C_{10}$ アリール基、さらに好ましくは $C_6-C_{15}$ アリール基(例えば、フェニル基、 $\alpha$ -カルボキシフェニル基など)、置換若しくは無置換の $C_6-C_{20}$ ヘテロ環基(置換基の炭素原子数を含む)、好ましくは $C_6-C_{15}$ ヘテロ環基、さらに好ましくは $C_6-C_{10}$ ヘテロ環基(例えば、N,N-ジメチルピペリジン基など)、ハロゲン原子、 $C_1-C_{20}$ アルコキシ基、好ましくは $C_1-C_{10}$ アルコキシ基、さらに好ましくは $C_1-C_{10}$ アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基など)、アミノ基、 $C_1-C_{20}$ 置換アミノ基、好ましくは $C_2-C_{15}$ 置換アミノ基、さらに好ましくは $C_4-C_{15}$ 置換アミノ基(例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、N-メチル-N-フェニルアミノ基、N-メチルピペラジノ基)、置換若しくは無置換の $C_1-C_{15}$ アルキルチオ基、好ましくは $C_1-C_{10}$ アルキルチオ基、さらに好ましくは $C_1-C_8$ アルキルチオ基(例えば、メチルチオ基、エチルチオ基など)、置換若しくは無置換の $C_6-C_{20}$ アリールチオ基、好ましくは $C_6-C_{15}$ アリールチオ基、さらに好ましくは $C_6-C_{15}$ アリールチオ基(例えば、フェニルチオ基、 $p$ -メチルフェニルチオ基)等を挙げることができる。

【0029】本発明のメチン色素を診断用途に用いる場合には、上述の置換基にさらにサクシンイミジルエステル基、ハロゲン置換トリアジニル基、ハロゲン置換ピリミジニル基、スルホニルハライド基、 $\alpha$ -ハロアセチル基、マレイミジル基、又はアジリジニル基等の反応性基が1個又は2個以上、好ましくは1個置換していることが好ましい。式(II)において、 $m$ は0から4の整数を表わす。 $n$ が0である場合には、 $-L_2=L_3$ で表わされる連結基が存在しないことを意味する。好ましくは $m$ は1又は2である。一般式(II)のメチン色素において、 $n$ が2の場合には安価なヘリウム、ネオンレーザー励起(励起波長633 nm)における励起効率が非常に高くなるので、 $n$ が2の場合が最も好ましい。一般式(II)における $R^1$ 及び $R^2$ としては、一般式(I)の $R$ で説明した基を用いることができる。

【0030】式(II)及び式(III)において、 $(M)_p$ は分子の電荷を中和するのに必要な個数の対イオンを示す。分子が中性の場合には、 $(M)_p$ で表わされる対イオンが存在しない場合もある。例えば、式(II)で表わされるメチン色素がそれぞれ同数の塩基性基及び酸性基を有する場合には、これらの基により分子内対イオンが形成され、分子が全体として中性になる場合がある。このような場合には、 $(M)_p$ で表わされる対イオンは存在しなくともよい。 $M$ は陽イオンでも陰イオンでもよく、一価イオン又は多価イオンのいずれでもよい。陽イオンとしては、例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオン、リチウムイオンなどのアルカリ金属イオン、テトラアルキルアンモ

ニウムイオン、ピリジニウムイオンなどの有機イオンが挙げられる。陰イオンは無機陰イオン又は有機陰イオンのいずれであってもよい。陰イオンとしては、例えば、ハロゲン陰イオン(例えば、フッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオンなど)、置換アリールスルホン酸イオン(例えば、 $p$ -トルエンスルホン酸イオン、 $p$ -クロルベンゼンスルホン酸イオンなど)、アリールジスルホン酸イオン(例えば、1,3-ベンゼンジスルホン酸イオン、1,5-ナフタレンジスルホン酸イオンなど)、アルキル硫酸イオン(例えば、メチル硫酸イオンなど)、硫酸イオン、チオシアン酸イオン、過塩素酸イオン、テトラフルオロホウ酸イオン、ピクリン酸イオン、酢酸イオン、トリフルオロメタンスルホン酸イオンなどが挙げられる。また、 $M$ は水素イオンでもよい。カチオンとしては、好ましくはアンモニウムイオン、アルカリ金属イオン、ハロゲン陰イオン、置換アリールスルホン酸イオンを挙げることができ、さらに好ましくはアルカリ金属イオン、ハロゲン陰イオン、置換アリールスルホン酸イオンである。

【0031】一般式(II)における $V^{21}$ 、 $V^{22}$ 、 $V^{23}$ 、 $V^{24}$ 、 $V^{25}$ 、 $V^{26}$ 、 $V^{27}$ 、 $V^{28}$ 、 $V^{29}$ 、 $V^{30}$ 、 $V^{31}$ 、及び $V^{32}$ としては、一般式(I)の $V^{11}$ 、 $V^{12}$ 、 $V^{13}$ 、 $V^{14}$ 、 $V^{15}$ 、及び $V^{16}$ で説明した基を用いることができるが、これらのうち少なくとも一つが一般式(III)で表わされる基又はスルホン酸基であることが好ましい。

【0032】式(IV)における中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $V^{21}$ 、 $V^{22}$ 、 $V^{23}$ 、 $V^{24}$ 、 $V^{25}$ 、 $V^{26}$ 、 $V^{27}$ 、及び $V^{28}$ は、一般式(II)の基とそれぞれ同義である。一般式(IV)における $W$ は、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロ環基、又は置換アミノ基を示す。 $W$ で表わされるアリール基としては、 $C_6-C_{20}$ アリール基(例えば、フェニル基、ナフチル基など)を用いることができ、アリール基は環上の任意の位置に、例えば $V^{11}$ 、 $V^{12}$ 、 $V^{13}$ 、 $V^{14}$ 、 $V^{15}$ 及び $V^{16}$ で説明した置換基を1個又は2個以上有していてもよい。置換アリール基としては、例えば、4-スルホフェニル基、2,5-ジスルホフェニル基、4-カルボキシフェニル基などを挙げることができる。

【0033】 $W$ で表わされるヘテロ環基としては $C_1-C_{20}$ ヘテロ環基(例、2-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、2-フリル、2-ピラジリル)を用いることができ、ヘテロ環基は環上の任意の位置に、例えば $V^{11}$ 、 $V^{12}$ 、 $V^{13}$ 、 $V^{14}$ 、 $V^{15}$ 及び $V^{16}$ で説明した置換基を1個又は2個以上有していてもよい。式(IV)で表わされるメチン色素を診断用途に用いる場合は、アリール基又はヘテロ環基の環上の任意の位置又はアリール基若しくはヘテロ環基の置換基上の任意の位置に、サクシンイミジルエステル基、ハロゲン置換トリアジニル基、ハロゲン置換ピリミジニル基、スルホニルハライド基、 $\alpha$ -ハロアセチル基、マレイミジル基、アジリジニル基等の反応性基が1個又は2個以上、好ましくは1個置換されていることが好まし



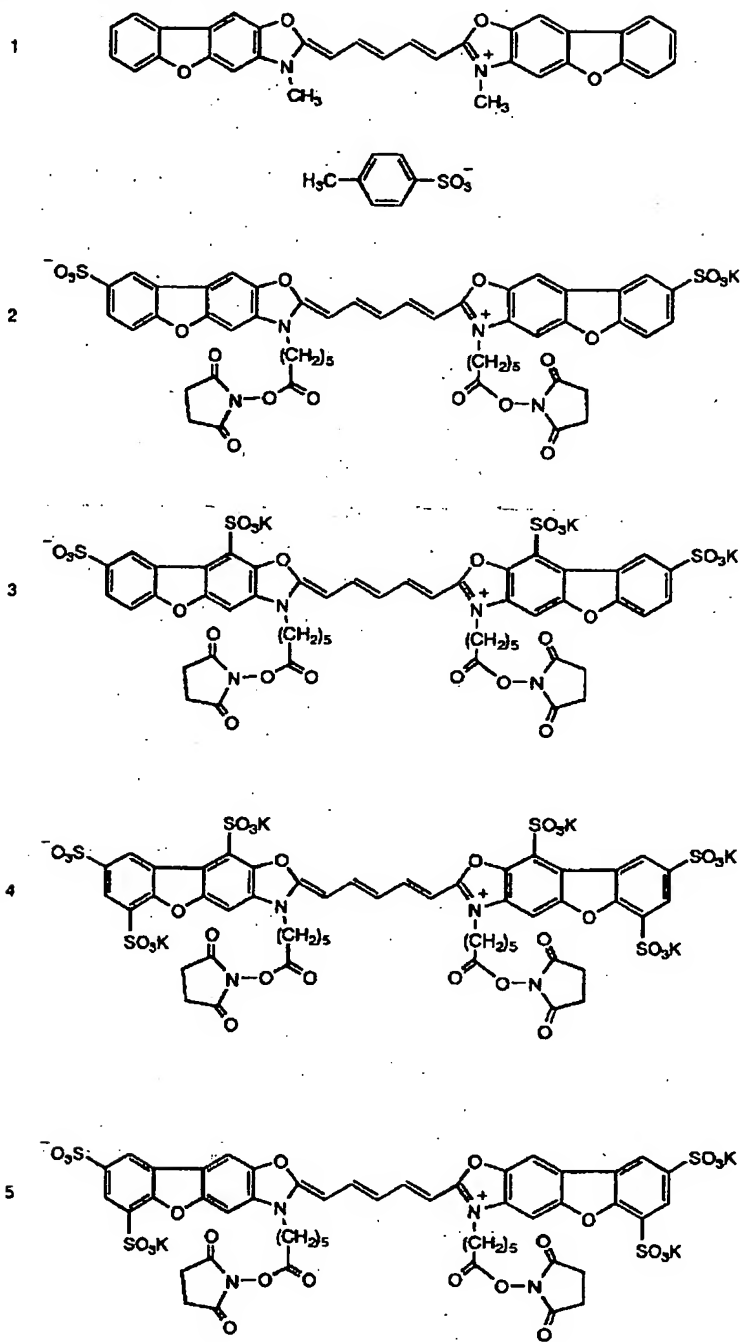
い。

はない。

【0034】以下に本発明の色素の具体例を示すが、本発明の範囲はこれらの具体的化合物に限定されるもので

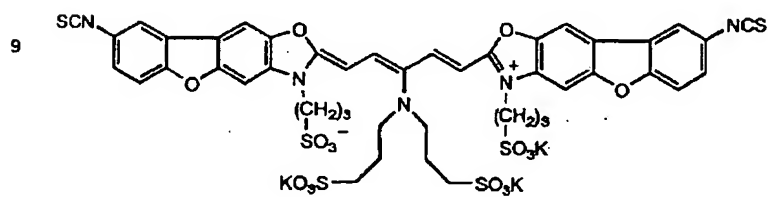
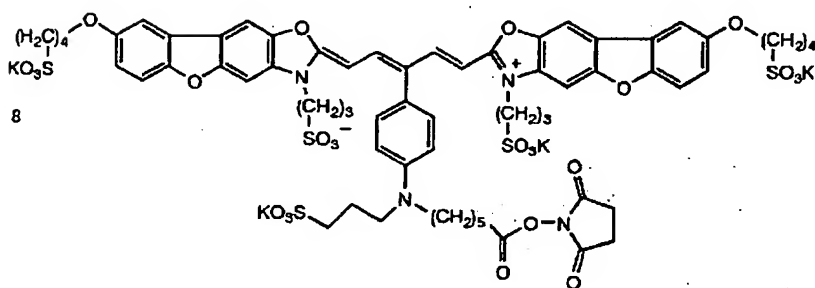
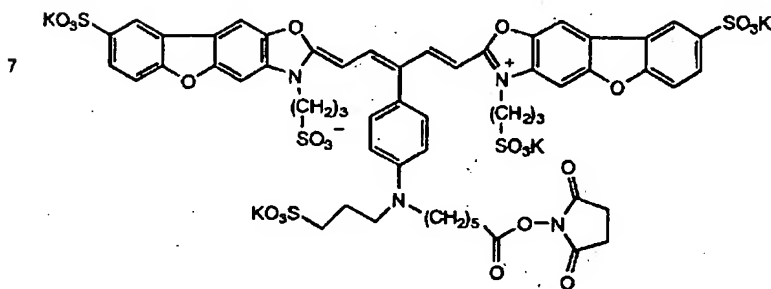
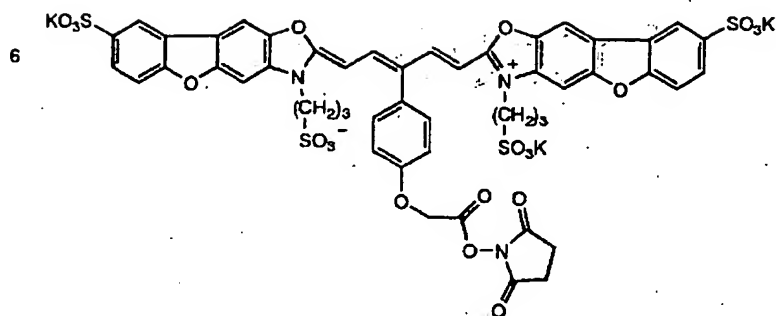
【0035】

【化7】



【0036】

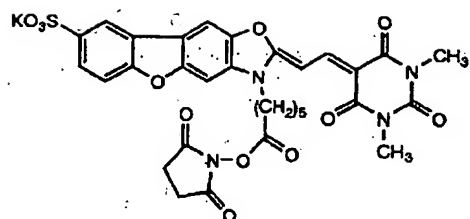
【化8】



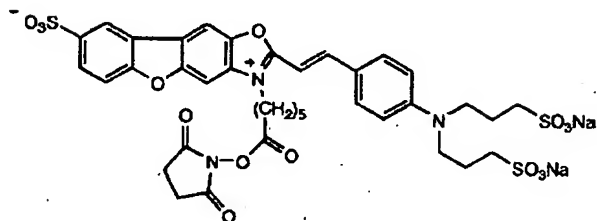
【0037】

【化9】

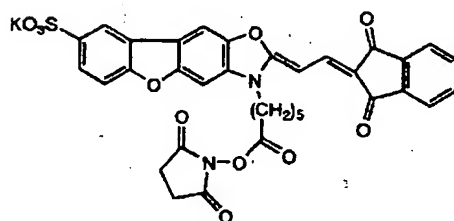
10



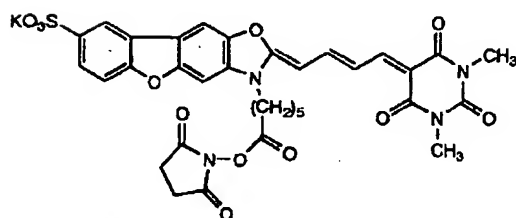
11



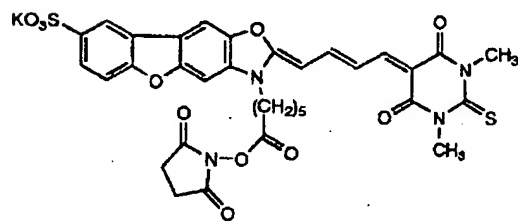
12



13



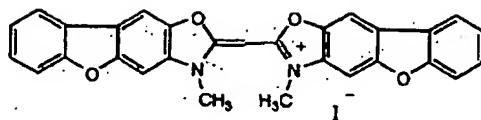
14



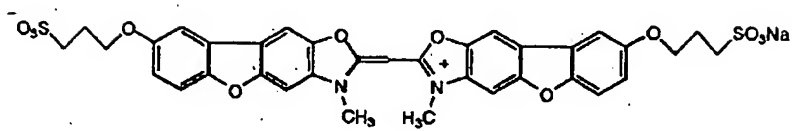
【0038】

【化10】

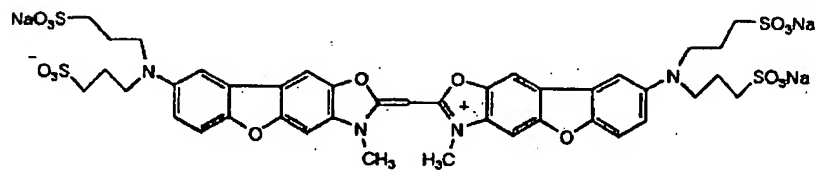
15



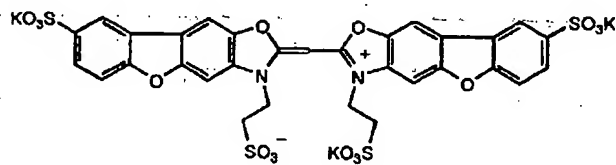
16



17

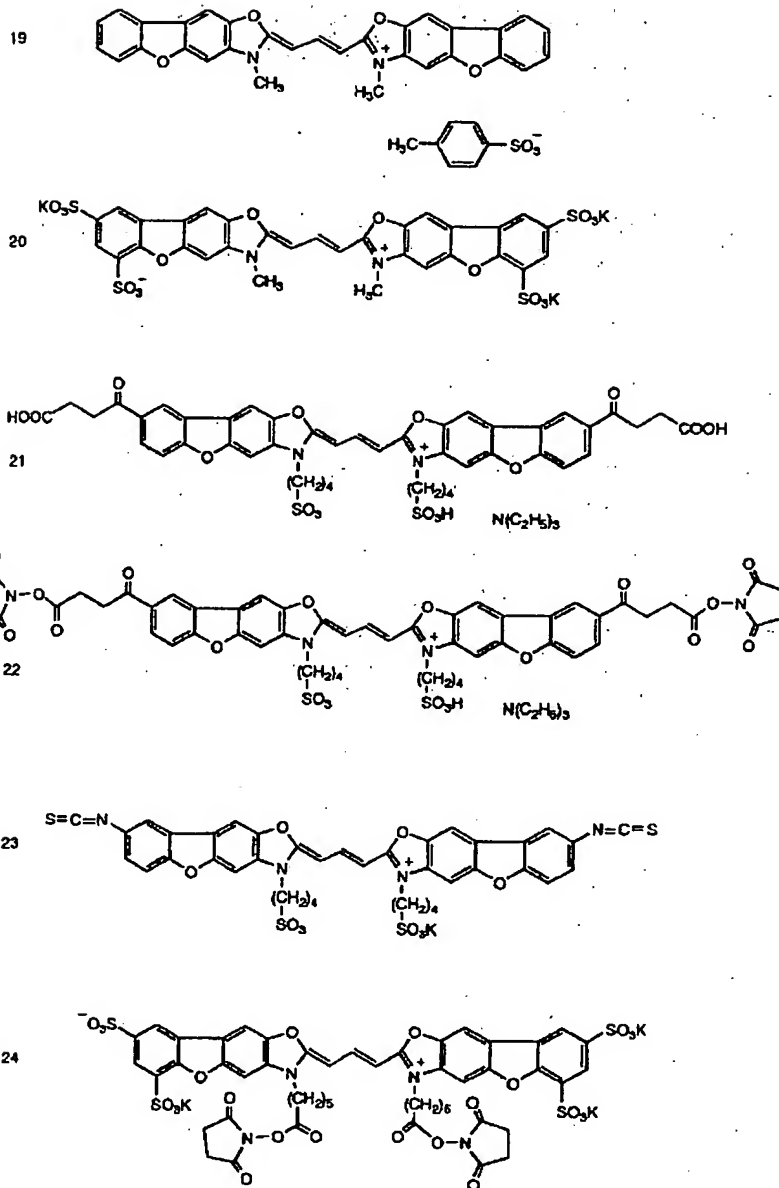


18



【0039】

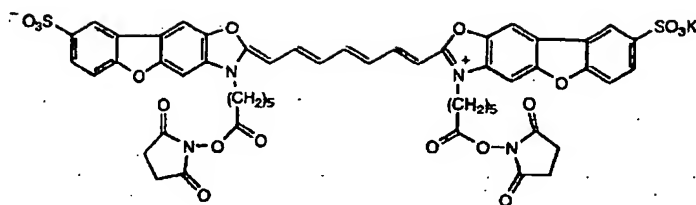
【化11】



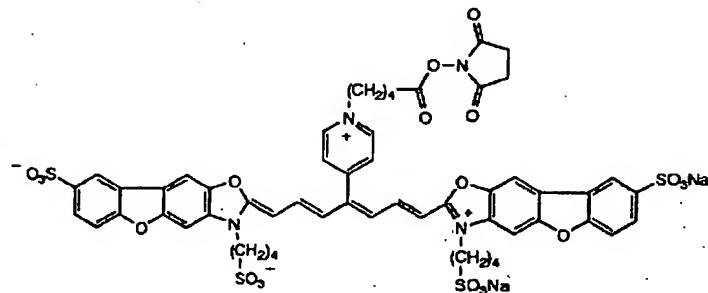
【0040】

【化12】

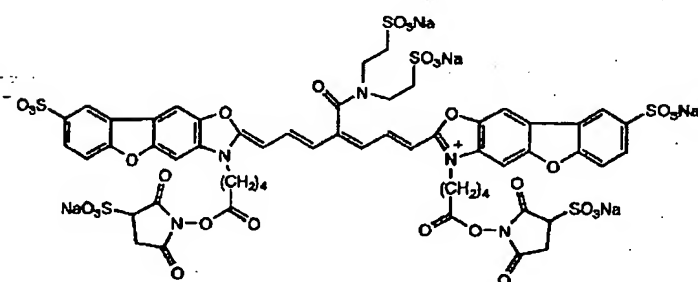
25



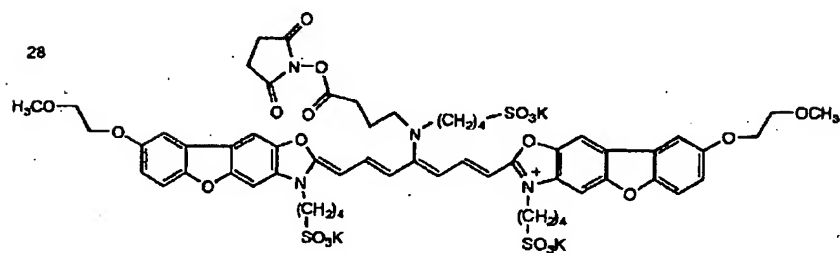
26



27



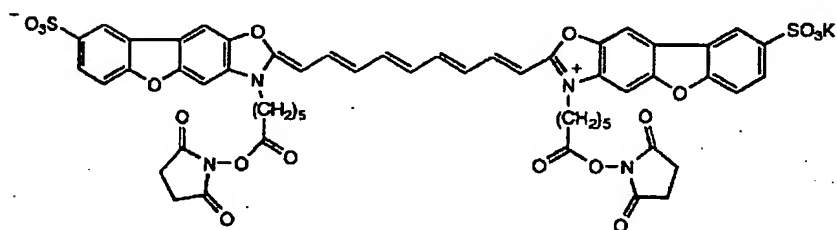
28



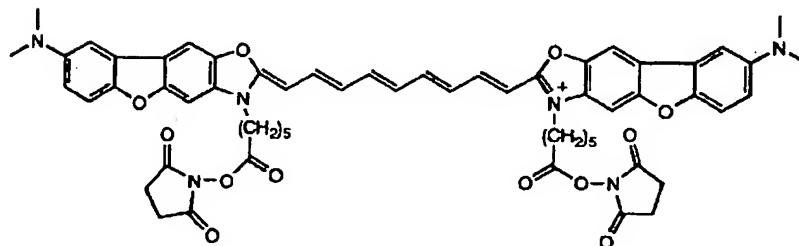
【0041】

【化13】

29



30



【0042】本発明のメチン色素は置換基の種類に応じ

て1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、

1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学活性体、2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体などの立体異性体はすべて本発明の範囲に包含される。また、純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体なども本発明の範囲に包含される。さらに、本発明のメチン色素は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もあるが、任意の水和物又は溶媒和物も本発明の範囲に包含される。

【0043】本発明のメチン色素の製造方法は特に限定されないが、本明細書の実施例には、代表的な化合物についての製造方法が具体的に詳細に説明されている。実施例の説明を基にして、原料化合物、反応試薬、反応条件などを適宜選択することにより、また必要に応じて実施例に開示された方法に適宜の修飾ないし改変を加えることにより、当業者は本発明の範囲に包含されるメチン色素をいずれも製造することができる。

【0044】本発明の化合物の製造に用いられる原料及び製造中間体は、例えば、エフ・エム・ハーマー(F. M. Harmer)著「ヘテロサイクリック・コンパウンズ—シアニンダイズ・アンド・リレイテッド・コンパウンズ(Heterocyclic Compounds—CyanineDyes and Related Compounds)」, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(John Wiley and Sons)社—ニューヨーク、ロンドン、1964年刊、デー・エム・スターマー(D. M. Sturmer)著「ヘテロサイクリック・コンパウンズ—スペシャル・トピックス・イン・ヘテロサイクリック・ケミストリー(Heterocyclic Compounds—Special Topics in Heterocyclic Chemistry)」, 第18章、第14節、482から515頁、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、1977年刊、「ロッド・ケミストリー・オブ・カーボン・コンパウンズ(Rodd's Chemistry of Carbon Compounds)」第2版、ボリュームIV、パートB、第15章、369から422頁、エルセビア・サイエンス・パブリック・カンパニー・インク(Elsevier Sci

ence Publishing Company Inc.) 社—ニューヨーク、1977年刊などに記載の方法を参考にして合成することができる。

【0045】本発明のメチン色素の用途は特に限定されないが、例えば、着色剤、光吸収剤、光ディスク用色素、ハロゲン化銀写真や電子写真の分光増感色素、又は診断用マーカー等として有用である。例えば、安価なヘリウム—ネオンレーザー光源(633 nm)を用いて容易に励起することができ、蛍光強度が従来の色素よりも強いので、各種の物質の標識に極めて有用である。本発明のメチン色素で標識可能な物質は特に限定されないが、例えば、抗体、タンパク質、ペプチド、酵素基質、ホルモン、リンフォカイン、代謝産物、レセプター、抗原、ハプテン、レクチン、アビジン、ストレプトアビジン、トキシシン、炭水化物、多糖類、核酸、デオキシ核酸、誘導核酸、誘導デオキシ核酸、DNAフラグメント、RNAフラグメント、誘導DNAフラグメント、誘導RNAフラグメント、天然薬物、ウイルス粒子、バクテリア粒子、ウイルス成分、イースト成分、血液細胞、血液細胞成分、バクテリア、バクテリア成分、天然又は合成脂質、合成薬物、毒薬、環境汚染物質、重合体、重合体粒子、ガラス粒子、プラスチック粒子、重合体膜などを挙げることができる。

【0046】

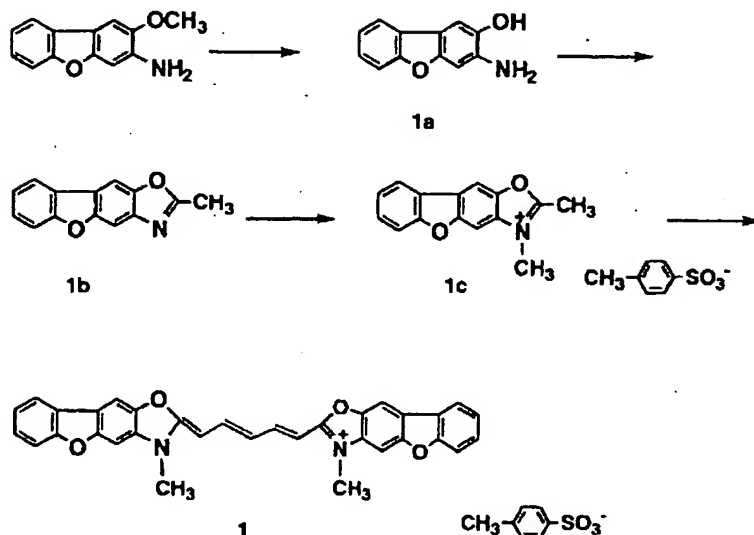
【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。なお、実施例中の色素番号は、上記に好ましい色素として例示した色素の番号に対応している。

例1：色素1の合成

以下のスキームに従い色素1を合成した。

【0047】

【化14】



【0048】(化合物1aの合成)3-アミノ-2-メトキシベンゾフラン 42.6 g (0.2 mol)を酢酸 400 mlに溶解さ

せ、47% 臭化水素水溶液 340 mlを添加し、12時間加熱還流を行った。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和



した後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を減圧濃縮して得られた残渣をエタノールで再結晶し、化合物1aを得た。

収量: 38 g、収率: 95.4%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 7.80-7.74 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 3H), 6.83 (d, 1H)

Mass(posi): 200 (M+H)<sup>+</sup>

【0049】(化合物1bの合成) 化合物1a、19.9 g (0.1 mol) にオルト酢酸エチル 55 ml (0.3 mol) とエタノール 50 ml を添加し、外設温度 115°C で30分間加熱した。反応液を氷冷して得られた結晶をろ過して化合物1bを得た。

収量: 21 g、収率: 94%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 7.97-7.93 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 2.70 (s, 3H)

Mass(posi): 224 (M+H)<sup>+</sup>

【0050】(化合物1cの合成) 化合物1b、0.96 g (4.3 mmol) にp-トルエンスルホン酸メチル 1.2 g (6.4 mmol) とアニソール 2 ml を添加し、140°C にて一時間加熱撹拌した。反応液を室温に下げ、酢酸エチルを添加して生じ

た結晶をろ過して化合物1cを得た。

収量: 1.7 g、収率: 95%

Mass(posi): 238 (M)<sup>+</sup>

【0051】(色素1の合成) 化合物1c、1.0 g (2.4 mmol) とマロンジアルデヒドジアニル 0.26 g (1.2 mmol) をジメチルホルムアミド 15 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.35 ml (2.5 mmol) と無水酢酸 0.24 ml (2.5 mmol) を添加して60°C で1時間反応を行った。反応液を氷冷して析出する結晶をろ過し、得られた粗結晶をクロロホルムとメタノールの混合溶媒から再結晶すると色素1が得られた。

収量: 0.28 g、収率: 34%

Mass(posi): 511 (M+H)<sup>+</sup>

吸収極大波長(メタノール): 618 nm

分子吸光係数(メタノール): 220000

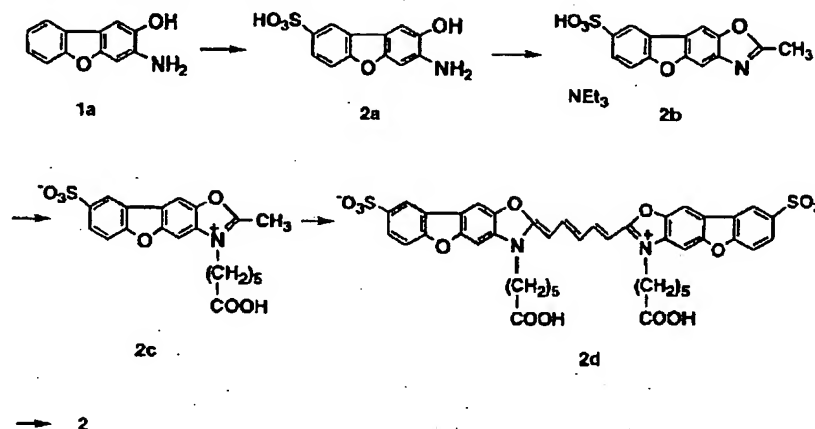
励起極大波長(メタノール): 622 nm (濃度  $1.0 \times 10^{-6}$  M)

蛍光極大波長(メタノール): 641 nm (濃度  $1.0 \times 10^{-6}$  M)

【0052】例2: 色素2の合成

以下のスキームに従い色素2を合成した。

【化15】



【0053】(化合物2aの合成) 化合物1a、4.0 g (20 mmol) と濃硫酸 57 ml を氷冷下で混合し氷冷下で5分、さらに室温で5分反応させた。反応液を酢酸エチル 300 ml に添加して析出した結晶をろ過して化合物2aを得た。

収量: 4.9 g、収率: 88%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 10.8(bs, 1H), 8.25(s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.53(s, 1H)

【0054】(化合物2bの合成) 化合物2a、4.0 g (14.3 mmol) にエタノール 16 ml、トリエチルアミン 2.0 ml、オルト酢酸エチル 8 ml を添加し、外設温度 115°C で30分間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にイソプロピルアルコールを添加して得られた結晶をろ過して化合物2bを得た。

収量: 4.7 g、収率: 81%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 8.56(s, 1H), 8.48(d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.63(d, 1H), 3.10(dd, 6H), 2.68 (s, 3H), 1.18(t, 9H)

【0055】(化合物2cの合成) 化合物2b、2.0 g (5 mmol) と6-ブロモヘキサン酸 1.1 g (5.5 mmol) をジメチルアセトアミド 2 ml に溶解し、145°C で1時間、155°C で3時間加熱した。反応液に酢酸エチルを添加して析出した結晶をろ過して化合物2cを得た。

収量: 0.94 g、収率: 45%

Mass(nega): 416 (M-H)

【0056】(化合物2dの合成) 化合物2c、0.42 g (1 mmol) とマロンジアルデヒドジアニル 0.11 g (0.5 mmol) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.14 ml (1 mmol) と無水酢酸 0.1 ml (1 mmol) を添加して60°C で1時間反応を行った。反応液を氷冷して析出する結晶をろ過し、得られた粗結晶をSephadex L H-20 (Pharmacia Biotech社製) を充填したカラムにより精製して化合物2dのトリエチルアミン塩を得た。該トリエチルアミン塩をメタノールに溶解させ、酢酸カリウムを添加すると2d(カリウム塩)が析出する。結晶をろ過

し、メタノールで再結晶して化合物2dを得た。

収量：91 mg、収率：20%

Mass(nega); 870 (M-K)

吸収極大波長(メタノール)：622 nm

分子吸光係数(メタノール)：220000

励起極大波長(メタノール)：626 nm (濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

蛍光極大波長(メタノール)：645 nm (濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

【0057】(色素2の合成)化合物2d、91 mg (0.1 mmol)をジメチルホルムアミド 1.5 mlとピリジン 0.1 mlに溶解し、N,N'-ジサクシニミジルカーボネート 77 mg (0.3 mmol)を加えて45℃で3時間反応させた。反応液に

アセトンを添加して析出した結晶を濾過して色素2を得た。

収量：105 mg、収率：95%

Mass(nega); 1064 (M-K)

吸収極大波長(メタノール)：622 nm

分子吸光係数(メタノール)：220000

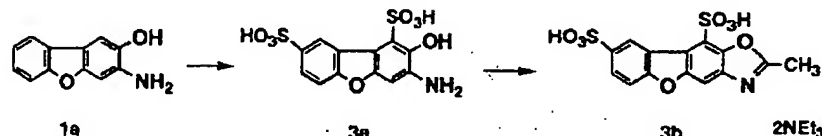
励起極大波長(メタノール)：626 nm (濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

蛍光極大波長(メタノール)：645 nm (濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

【0058】例3：色素3の合成

以下のスキームに従い色素3を合成した。

【化16】



【0059】(化合物3aの合成)濃硫酸 10 mlと60%発煙硫酸 10 mlを水冷下で混合し、化合物1a、2.0 g (10 mmol)を添加して室温で10時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 200 mlに添加して析出した結晶を濾過して化合物3aを得た。

収量：2.5 g、収率：69%

H-NMR( $D_2O$ )、 $\delta$ ：9.05 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, 1H),

Mass(nega); 358 (M-H)

【0060】(化合物3bの合成)化合物3a、2.0 g (5.6 mmol)にエタノール 6 ml、トリエチルアミン 1.8 ml、オルト酢酸エチル 6 mlを添加し、外設温度115℃で1時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にイソプロピルアルコールを添加して得られた結晶を濾過して

化合物3bを得た。

収量：2.8 g、収率：86%

H-NMR( $DMSO-d_6$ )、 $\delta$ ：9.28 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 3.12 (dd, 12H), 2.65 (s, 3H), 1.18 (t, 18H)

【0061】(色素3の合成)色素2の合成と同様の方法で化合物3bから色素3を得た。

吸収極大波長(メタノール)：625 nm

分子吸光係数(メタノール)：215000

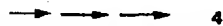
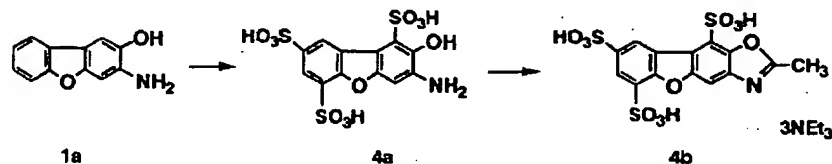
励起極大波長(メタノール)：628 nm (濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

蛍光極大波長(メタノール)：648 nm (濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

【0062】例4：色素4の合成

以下のスキームに従い色素4を合成した。

【化17】



【0063】(化合物4aの合成)濃硫酸 6 mlと60%発煙硫酸 12 mlを水冷下で混合し、化合物1a、4.0 g (20 mmol)を添加して70℃で3時間、90℃で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 200 mlに添加して析出した結晶を濾過して化合物4aを得た。

収量：6.0 g、収率：68%

Mass(nega); 438 (M-H)

【0064】(化合物4bの合成)化合物4a、2.1 g (4.8 mmol)にエタノール 6 ml、トリエチルアミン 2.2 ml、オルト酢酸エチル 5 mlを添加し、外設温度115℃で1時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にイソプロピルアルコールを添加して得られた結晶を濾過して化合物4bを得た。

収量：2.2 g、収率：61%

H-NMR( $DMSO-d_6$ )、 $\delta$ ：9.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 3.12 (dd, 18H), 2.68 (s, 3H), 1.18 (t, 27H)

【0065】(色素4の合成)色素2の合成と同様の方法で化合物4bから色素4を得た。

吸収極大波長(メタノール)：631 nm

分子吸光係数(メタノール)：220000

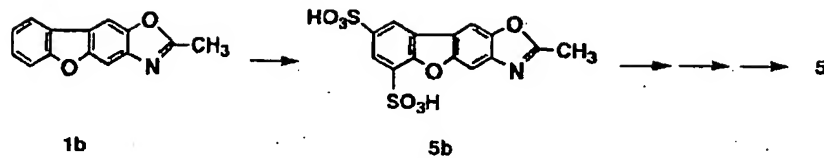
励起極大波長(メタノール)：633 nm (濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

蛍光極大波長(メタノール)：649 nm (濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

【0066】例5：色素5の合成

以下のスキームに従い色素5を合成した。

【化18】



【0067】(化合物5aの合成)濃硫酸 10 mlと 60%発煙硫酸 10 mlを水冷下で混合し、化合物1b、2.2 g (10 mmol)を添加して20℃で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 200 mlに添加しさらにヘキサン 200 mlを加えて析出した結晶を濾過して化合物5aを得た。

收量：3.8 g、收率：定量的

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ : 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 2.68 (s, 3H)

Mass(nega) ; 382 (M-H)

【0068】(色素5の合成)色素2の合成と同様の方法で化合物5aから色素5を得た。

吸収極大波長(メタノール) : 626 nm

分子吸光係数(メタノール) : 220000

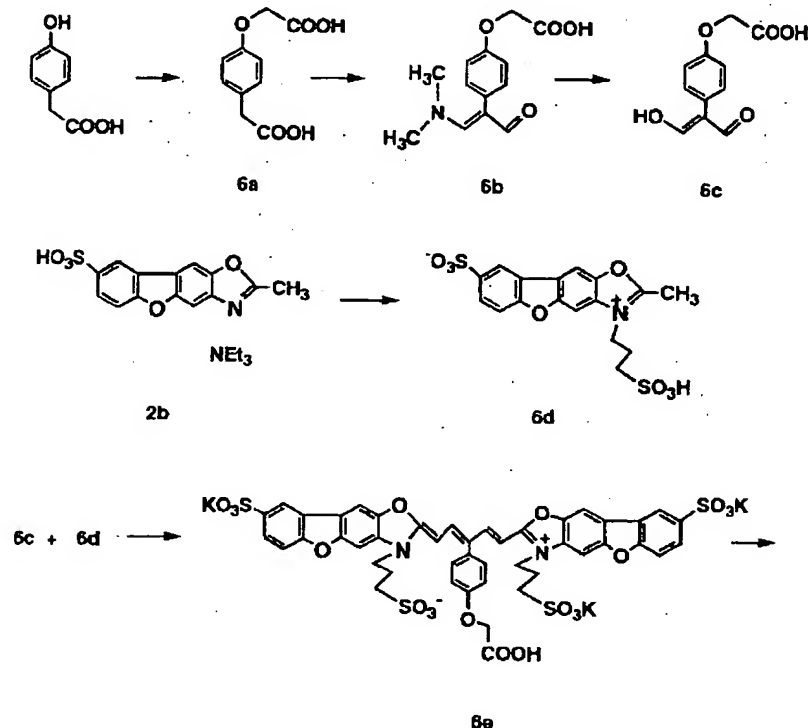
励起極大波長(メタノール) ; 631 nm (濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

蛍光極大波長(メタノール) : 648 nm (濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

【0069】例6；色素6の合成

以下のスキームに従い色素6を合成した。

【化19】



【0070】(化合物6aの合成)4-ヒドロキシフェニル酢酸 10.0 g (66 mmol)を 10%水酸化ナトリウム水溶液 80 mlに溶解させ、クロロ酢酸 6.4 g (66 mmol)を添加して3時間加熱還流を行った。反応液を氷冷し濃塩酸で酸性にすると6aの結晶が析出するので濾過により取り出した。

收量：12.4 g、收率：90%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)、δ: 7.17 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.52 (s, 2H)

Mass(posi): 211 (M+H)

【0071】(化合物6bの合成)ジメチルホルムアミド 20 mlに氷冷下オキシ塩化リン 5.6 ml (60 mmol)を内部温度が10℃を超えないように添加した後、室温に戻して20分間攪拌した。該反応液に化合物6a、4.2 g (20 mmol)を添加して室温で30分間、70℃で2時間、85℃で2時間反応させた。反応液を60 gの水に注ぎ、水酸化ナトリウ

ム7.2 gを添加して液が均一になるまで攪拌した。さらに10 Mの水酸化ナトリウム水溶液 40 mlを内部温度が30℃を超えないように添加し、室温で2時間攪拌した。続いて反応液を氷冷しながら濃塩酸をpH2になるまで添加すると6bの結晶が析出した。

收量：4.9 g、收率：定量的

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)、δ: 8.90 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.50-2.50 (m, 6H)

Mass (posi) : 250 (M+H)

【0072】(化合物6cの合成)化合物6b、2.5 g (10 mmol)にエタノール 15 mlと 25%水酸化ナトリウム水溶液20 mlを加え、3時間加熱還流を行った。反応液を減圧濃縮してエタノールを留去した後、濃塩酸で中和すると化合物6cが析出した。

收量：1.6 g、收率：73%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)、 $\delta$ : 12.5 (bs, 1H), 8.40 (bs, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.65 (s, 2H)

Mass(posi): 223(M+H)

【0073】(化合物6dの合成)化合物2b、1.3 g (3.2 mmol)とプロパンサルトン 1.5 g (12.2 mmol)を混合し、150°Cで2時間反応させた。反応系にアセトンを添加して生じる結晶を濾過して化合物6dを得た。

収量: 1.7 g、収率: 定量的

Mass(nega): 424(M-H)

【0074】(化合物6eの合成)化合物6c、0.5 g (1 mmol)と化合物6d、0.1 g (0.5 mmol)をブタノール 15 mlとトルエン 6 mlの混合溶媒に添加しトリエチルアミン 0.14 mlを添加して1時間加熱還流を行った。反応液にアセトンを添加して析出する結晶を濾過し、得られた粗結晶をSephadex LH-20(Pharmacia Biotech社製)を充填したカラムにより精製して化合物6eのトリエチルアミン塩を得た。該トリエチルアミン塩をメタノールに溶解させ、酢酸カリウムを添加すると6e(カリウム塩)が析出した。

収量: 0.23 g、収率: 40%

Mass(nega): 1112(M-K)

吸収極大波長(メタノール): 622 nm

分子吸光係数(メタノール): 185000

励起極大波長(メタノール): 628 nm(濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

蛍光極大波長(メタノール): 647 nm(濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

【0075】(色素6の合成)化合物6e、0.11 g (0.1 mmol)をジメチルホルムアミド 1.5 mlとピリジン 0.1 mlに溶解し、N,N'-ジサクシンイミジルカーボネート 77 mg (0.3 mmol)を加えて45°Cで3時間反応させた。反応液にアセトンを添加して析出した結晶を濾過して色素6を得た。

収量: 0.12 g、収率: 80%

Mass(nega): 1209(M-K)

吸収極大波長(メタノール): 625 nm

分子吸光係数(メタノール): 182000

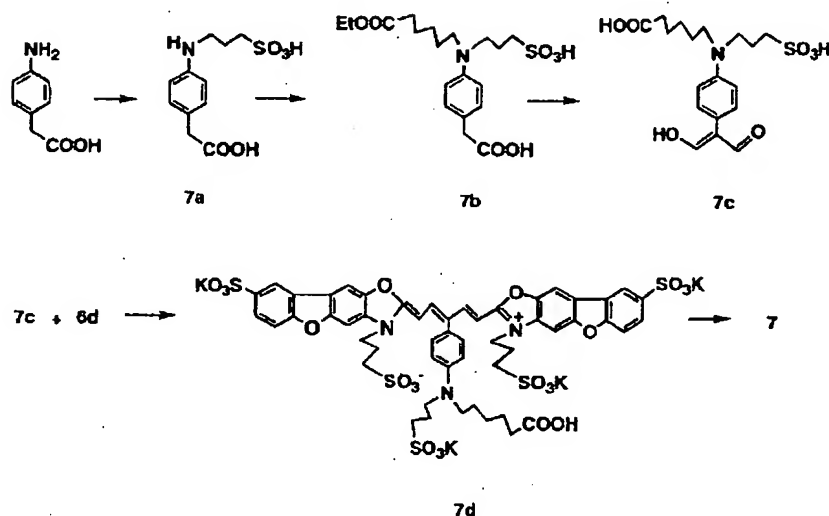
励起極大波長(メタノール): 631 nm(濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

蛍光極大波長(メタノール): 649 nm(濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

【0076】例7: 色素7の合成

以下のスキームに従い色素7を合成した。

【化20】



【0077】(化合物7aの合成)4-アミノフェニル酢酸 15.1 g (0.1 mol)をトルエン 120 mlとジメチルホルムアミド 100 mlの混合溶媒に溶解し、プロパンサルトン 9 mlを添加して80°Cにて3時間反応させた。反応系に析出した結晶を濾過して化合物7aを得た。

収量: 19 g、収率: 70%

Mass(nega): 272(M-H)

【0078】(化合物7bの合成)化合物7a、27 g (0.1 mol)をジメチルアセトアミド 100 mlに溶解し、炭酸カリウム 40 gと6-ブロモヘキサン酸エチルエステル 21 ml (0.12 mol)を添加して120°Cで4時間反応させた。反応液を氷水に添加し濃塩酸で中和した後クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を減圧濃縮して化合物7bを得た。

収量: 29 g、収率: 70%

Mass(nega): 414(M-H)

【0079】(化合物7cの合成)化合物6b、6cと同じ方法

で化合物7cを得た。

Mass(nega): 398(M-H)

【0080】(化合物7dの合成)化合物6eと同じ方法で化合物7dを得た。

吸収極大波長(メタノール): 628 nm

分子吸光係数(メタノール): 180000

励起極大波長(メタノール): 628 nm(濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

蛍光極大波長(メタノール): 646 nm(濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

【0081】(色素7の合成)色素6と同じ方法で色素7を得た。

吸収極大波長(メタノール): 628 nm

分子吸光係数(メタノール): 180000

励起極大波長(メタノール): 628 nm(濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

蛍光極大波長(メタノール): 646 nm(濃度 $1.0 \times 10^{-6}$  M)

【0082】例7: 蛍光強度の比較

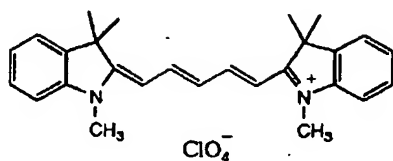
本発明の色素の励起波長と蛍光強度を従来の色素と比較

した。従来色素として下記のものを使用した。結果を表  
1に示す。

【0083】

【表1】

【化21】



色素番号	励起極大波長 (nm)	蛍光極大波長 (nm)	蛍光強度
1	622	641	531
2	626	645	551
3	628	648	554
4	633	649	558
5	631	648	561
6	631	649	420
7	628	646	410
8	626	646	400
9	638	649	380
比較色素	643	661	137

溶媒：メタノール、色素濃度  $1.0 \times 10^{-6}$  M

【0084】表1から明らかなように、本発明の色素は  
安価なヘリウム-ネオンレーザー光源を用いた励起 (63

3 nm) に最適であり、かつ蛍光強度が従来の色素よりも  
強いことがわかる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

ターム (参考)

G 0 1 N 33/533

G 0 1 N 33/58

Z 4 C 0 8 5

33/58

G 0 3 C 1/12

4 H 0 5 6

G 0 3 C 1/12

G 0 3 G 5/09

1 0 1 5 D 0 2 9

G 0 3 G 5/09

1 0 1

G 1 1 B 7/24

5 1 6

G 1 1 B 7/24

5 1 6

B 4 1 M 5/26

Y

(72) 発明者 加藤 隆志

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真

フィルム株式会社足柄研究所内

F ターム (参考) 2G045 AA25 BB25 FA11 FB07 FB12

2H023 CA06 CA07

2H068 AA15 BA31

2H111 FB42

4C072 AA01 AA06 AA07 BB02 CC01

CC12 EE03 FF16 GG01 GG07

GG08 HH02 HH07 UU04 UU05

4C085 KA27 KB56

4H056 CA01 CA02 CB02 CB03 CB05

CB06 CC02 CC08 CE01 CE02

CE03 CE06 DD07 DD23 FA01

FA05 FA10

5D029 JA04